

Литература

1. Веремей И.С., Солодков А. П. Восстановление NO₃ в NO₂ цинковой пылью в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди. // Сборник научных трудов. – Витебск, 1999. - С.274-277.
2. Манухина Е.Б., Смирин Б.В., Машина С.Ю., Пшенникова М.Г., Ванин А.Ф., Малышев И.Ю. Физиологическая роль депо оксида азота в кровеносных сосудах. // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. Труды II республиканской научно-практической конференции. Витебск 2002 С. 13-18.
3. Солодков А.П. Эндотелиальные механизмы изменения сосудистого тонуса: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – Витебск: ВГМУ, 1998. – 28 с.
4. Новикова Е.Б. Об ауторегуляции в коронарной системе. // Физиол. журнал N 1 1972, с.61-74.
5. Шебеко В.И. Эндотелий и система комплемента. // Витебск: ВГМУ, 1999. – С. 108–116.
6. Шебеко В.И., Солодков А.П., Манухина Е.Б., Ванин А.Ф. Механизмы редокс-регуляции депонирования оксида азота в сердечно-сосудистой системе: гипотеза. // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. Труды II республиканской научно-практической конференции. Витебск 2002 С. 48-55.

ОБ УЧАСТИИ МОНООКСИДА АЗОТА В РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА, ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И СОДЕРЖАНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА В ЛИПИДАХ КРОВИ И ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Короткевич Т.В., Касап В.А., Висмонт Ф.И.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

In experiments on rats it was found that CCl₄ acute liver injury induced the development of hypothermia because of reduction of vascular tone, vasodilatation and elevation of the heat loss. In these conditions activation of lipid peroxidation in blood and liver was noted and significant changes in blood and liver cholesterol levels were occurred. During acute CCl₄-induced hepatitis hypocholesterolemia was developed because of diminished high-density lipoprotein cholesterol blood levels but total liver cholesterol content was enhanced. Preliminary inhibition of NO synthesis in conditions of acute liver injury attenuated hypothermia and lipid peroxidation in blood and liver.

Probably activation of nitric oxide formation during acute toxic hepatitis promotes the development of NO-dependent vasodilatation and causes hypothermia. It is suggested that nitric oxide participates in regulation of thermoregulatory reactions, activity of lipid peroxidation processes and cholesterol content in blood and liver lipids during experimental toxic hepatitis.

Известно, что печень играет центральную роль в регуляции обмена липидов, имеющих важное значение для развития сосудистых реакций. Рядом исследователей показано, что продукция монооксида азота (NO), который принимает активное участие в регуляции кровотока и метаболических процессов, протекающих в печени [2], изменяется при нарушении липидного обмена [3]. Так, гиперхолестеринемия угнетает синтез NO и вызывает дисфункцию эндотелия, а снижение уровня холестерина в крови способствует восстановлению способности артерий к NO-зависимой дилатации [6]. Однако роль NO в механизмах регуляции тонуса сосудов и липидного обмена в условиях токсического поражения печени остается мало изученной и во многом не ясной.

Основной целью настоящей работы было исследовать сосудистые терморегуляторные реакции, процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и содержание холестерина (ХС) в липидах крови и печени крыс в условиях острого токсического повреждения печени, вызванного гепатотропным ядом CCl_4 , а также выяснить, как изменяется их характер в этих условиях при депрессии синтеза NO в организме.

Материал и методы исследования

Опыты выполнены на 56 ненаркотизированных белых крысах обоего пола массой 180-220 г. Острое токсическое поражение печени вызывали однократным интрагастральным введением животным масляного раствора CCl_4 (1:1) в дозе 5,0 мл/кг. Для выяснения роли NO в процессах регуляции тонуса сосудов, ПОЛ и содержания ХС в липидах крови и печени при токсическом поражении печени использовали неселективные блокаторы NO-синтазы – L-NNA и L-NAME (Sigma, USA), которые вводили крысам внутривенно в дозе 25 мг/кг.

Состояние поверхностных сосудов кожи крыс, сосудистые терморегуляторные реакции, как специфический показатель физической терморегуляции, оценивали по измерению температуры кожи корня хвоста. Температуру кожи и ректальную температуру (в прямой кишке на глубине 3 см) измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1.

О тяжести поражения печени судили по активности в плазме крови ферментов АлАТ и АсАТ (динитрофенилгидразиновый метод). Активность процессов ПОЛ в плазме крови и печени оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) [5], диеновых конъюгатов (ДК) [1], оснований Шиффа (ОШ) [4]. Проводили также определение

содержания ХС различных фракций липопротеинов крови и содержание общего ХС в ткани печени. Для этого из сыворотки крови выделяли липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и суммарную фракцию липопротеинов очень низкой и низкой плотности (ЛПОНП+ЛПНП) по методу М. Burstein, J. Samaille (1955 г.). После экстракции липидов из фракций липопротеинов и гомогената печени (по методу М.А. Креховой, М.К. Чехрановой) в липидных экстрактах определяли содержание ХС с использованием реакции Либермана-Бурхарда.

Все полученные данные обработаны общепринятыми методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В опытах на крысах установлено, что интрагастральное введение масляного раствора CCl_4 приводит к развитию у животных острого токсического поражения печени. Так, через 24 часа после затравки CCl_4 масса печени увеличивалась на 47,8 % ($p < 0,001$, $n=10$), активность ферментов АлАТ и АсАТ в плазме крови возрастала на 697,2% ($p < 0,05$, $n=10$) и 111,8 % ($p < 0,05$, $n=10$) соответственно.

Выявлено, что действие CCl_4 у крыс приводит к гипотермии, обусловленной, в частности, вазодилатацией и усилением теплоотдачи. Так, через 12 и 24 часа после введения гепатотропного яда ректальная температура у крыс снижалась на $1,0 \pm 0,12^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$, $n=12$) и на $1,2 \pm 0,13^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$, $n=10$) соответственно. В этих условиях отмечалась активация процессов ПОЛ в крови и печени. Через сутки после затравки животных CCl_4 уровень МДА, ДК и ОШ в плазме крови повышался на 32,2% ($p < 0,05$, $n=7$), 22,3% ($p < 0,05$, $n=7$) и 81,4% ($p < 0,05$, $n=7$) соответственно, а в ткани печени содержание МДА, ДК и ОШ возрастало соответственно на 36,0% ($p < 0,05$, $n=7$), 20,5% ($p < 0,05$, $n=7$) и 50,6% ($p < 0,05$, $n=7$). Затравка крыс CCl_4 сопровождается значительными изменениями содержания ХС в липидах крови и печени животных. Так, через 24 часа после введения CCl_4 наблюдается выраженная гипохолестеринемия за счет снижения содержания ХС ЛПВП в крови. При этом содержание общего ХС и уровень ХС ЛПВП сыворотки крови понижались соответственно на 37,2% ($p < 0,001$, $n=10$) и 48,5% ($p < 0,001$, $n=10$). Вследствие изменения состава липопротеинов сыворотки крови отношение ХС (ЛПОНП+ЛПНП)/ХС ЛПВП возрастало с $0,43 \pm 0,03$ у крыс контрольной группы до $0,91 \pm 0,19$ ($p < 0,05$, $n=10$) у животных после затравки CCl_4 . В ткани печени в условиях токсического гепатита, напротив, отмечалось увеличение содержания общего ХС, что может быть обусловлено снижением включения ХС в синтезируемые печенью ЛПВП-частицы. Так, через 24 часа после введения CCl_4 содержание общего ХС в печени крыс возрастало на 27,5% ($p < 0,001$, $n=10$). Установлено наличие корреляционных связей средней силы между величиной общего ХС

сыворотки крови и содержанием ХС в печени крыс, а также между уровнем ХС ЛПВП сыворотки крови и содержанием ХС в печени крыс в условиях острого токсического гепатита (коэффициенты корреляции составляют соответственно 0,65 и 0,57).

Опыты показали, что в условиях повреждения печени CCl_4 , активации процессов ПОЛ и увеличения содержания ХС в печени у крыс развивается выраженная гипотермия, одним из механизмов развития которой является снижение сосудистого тонуса и развитие вазодилатации. Можно предположить, что активация процессов образования NO в организме в условиях острого токсического поражения печени CCl_4 способствует развитию NO-зависимой вазодилатации и усилению теплоотдачи.

Установлено, что действие CCl_4 у крыс в условиях предварительного (за 30 мин до затравки) введения блокаторов NO-синтазы – L-NNA или L-NAME через 24 часа приводило к менее значительному повышению активности АлАТ (на 26,7%; $p < 0,05$, $n=7$) и АсАТ (на 24,0%; $p < 0,05$, $n=7$) в плазме крови, по сравнению с контрольными животными (затравка CCl_4). В условиях предварительной блокады синтеза NO при остром токсическом гепатите гипотермия, как и активация процессов ПОЛ в печени и крови, были менее выражены, по сравнению с контрольной группой животных. Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что NO участвует в регуляции сосудистых терморегуляторных реакций организма, процессов ПОЛ и содержания ХС в липидах крови и печени при токсическом поражении печени CCl_4 .

Литература

1. Костюк В.А., Потапович А.И., Лунец Е.Ф. Спектрофотометрическое определение диеновых конъюгатов//Вопросы мед. химии. - 1984. - № 4. - С. 125-127.
2. Тейлор Б.С., Аларсон Л.Х., Биллиар Т.Л. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функции//Биохимия. – 1998.–№ 7.– С. 905-922.
3. Feron O., Dessy C., Moniotte S. et al. Hypercholesterolemia decreases nitric oxide production by promoting the interaction of caveolin endothelial nitric oxide synthase//J. Clin. Invest. . – 1999. - № 6. – P. 897-905.
4. Fletcher B.L., Dilbord C.J., Tappel A.L. Fluorescent products of lipid peroxidation in mitochondria and microsomes//Anal. Biochem.- 1973.- № 1.- P.1-9.
5. Mihára M., Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test//Anal. Biochem. - 1978. - № 1. - P. 271–278.
6. Wagner A. H., Kaohler T., Rauckschloss U. et al. Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation//Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2000. - № 1. – P. 61-69.